

ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ И ОТМЕНЫ ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

УДК 615.015.6
DOI: 10.17816/RCF16128-33

© Т.Л. Гарибова, В.А. Крайнева, Е.А. Вальдман, Т.А. Гудашева, С.О. Котельникова, С.Б. Середенин

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Для цитирования: Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Вальдман Е.А., и др. Эффекты хронического применения и отмены дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора, обладающего антидепрессивной активностью // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 28–33. doi: 10.17816/RCF16128-33

Поступила в редакцию 19.02.2018

Принята к печати 22.02.2018

◆ **Резюме.** Изучена антидепрессивная активность соединения ГСБ-106, дипептидного миметика 4-й петли BDNF, в дозах 1,0 и 5 мг/кг при длительном применении в опытах на крысах. При сравнении антидепрессивной активности в тесте «вынужденного плавания» по Порсолту на 14-й и 28-й дни введения установлено, что антидепрессивный эффект не изменяется. Показано, что резкое прекращение длительного введения в течение 28 дней не приводит к повышению тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» и к раз-

витию нарушений ориентировочно-исследовательского поведения животных и двигательной активности в тесте «открытое поле». Сделано заключение, что при длительном введении ГСБ-106 не развивается толерантность по основному — антидепрессивному эффекту, а резкое прекращение не приводит к развитию синдрома отмены.

◆ **Ключевые слова:** дипептидный миметик BDNF; ГСБ-106; антидепрессанты; толерантность; синдром отмены.

THE STUDY OF THE EFFECTS OF DIPEPTIDE MIMETIC OF A BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR WITH ANTIDEPRESSANT ACTIVITY DURING PROLONGED USE AND AFTER WITHDRAWAL

© T.L. Garibova, V.A. Krayneva, E.A. Valdman, T.A. Gudasheva, S.O. Kotelnikova, S.B. Seredenin

Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

For citation: Garibova TL, Krayneva VA, Valdman EA, et al. The study of the effects of dipeptide mimetic of a brain derived neurotrophic factor with antidepressant activity during prolonged use and after withdrawal. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):28-33. doi: 10.17816/RCF16128-33

Received: 19.02.2018

Accepted: 22.02.2018

◆ **Abstract.** The antidepressant activity of the GSB-106, dipeptide mimetic of the 4th loop of BDNF, during long-term use was studied in doses of 1.0 mg/kg and 5 mg/kg for. When comparing antidepressant activity in the “forced swimming Porsolt test” on the 14th and 28th day of administration, it was established that the antidepressant effect did not change. It was shown that a withdrawal of prolonged administration for 28 days did not lead to an increase in anxiety in the “elevated plus-maze test” and to the development of distur-

bances in the exploratory behavior of animals and motor activity in the “open field” test. It was concluded that during long-term administration of GSB-106 the tolerance for the main antidepressant effect did not developed, and cessation of long-term administration of GSB-106 did not lead to the development of withdrawal syndrome.

◆ **Keywords:** dipeptide mimetic BDNF; antidepressants; tolerance; withdrawal syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства сегодня занимают одно из лидирующих положений в структуре психических заболеваний и, по данным Всемирной

организации здравоохранения, к 2030 г. выйдут на первое место [24]. Действие применяемых в клинической практике антидепрессантов направлено на повышение функций нейромедиаторных систем серотонина, норадреналина и дофамина, сниже-

ние которых в соответствии с моноаминергической гипотезой депрессии служит причиной развития основных симптомов депрессивных расстройств. Вместе с тем препараты с антидепрессивным эффектом — трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина недостаточно специфичны в отношении патологических мишеней депрессий и имеют побочные эффекты [12]. Эффект большинства антидепрессантов развивается после недель, а иногда и месяцев применения. Сведения о снижении эффективности антидепрессантов в процессе лечения противоречивы. Возвращение симптомов депрессии на фоне длительного применения антидепрессантов, особенно при поддерживающей терапии, иными словами толерантность, возникает, по данным ряда исследований, в 9–64 % случаев [5, 6, 12, 19]. Авторы объясняют этот феномен рядом причин, включая прогрессирование заболевания, изменение патогенеза, однако основной является развитие фармакологической толерантности. Известно, что чем продолжительнее период лечения, тем больше вероятность снижения эффективности лечения. В ряде исследований показана возможность преодоления так называемой фармакокинетической толерантности, обусловленной снижением концентрации препарата и уменьшением периода его действия, увеличением дозы лекарства [8, 19]. Вместе с тем огромный массив клинических данных подтверждает развитие при длительном применении антидепрессантов фармакодинамической толерантности, устойчивой к увеличению дозы препарата [9, 10]. Фармакодинамическая толерантность рассматривается как адаптация на клеточном и субклеточном уровнях, характеризуется снижением количества и изменением свойств рецепторов, вторичных мессенджеров или ионных каналов, вовлеченных в механизм действия того или иного препарата. В дополнение существует предположение, что при длительном применении антидепрессантов могут включаться нейрхимические процессы, противоположные тем, которые запускаются на начальных этапах лечения, и развивается так называемая оппозиционная толерантность [12]. Установлено, что в ряде случаев длительное лечение антидепрессантами может приводить к необратимым нейробиологическим изменениям самого патогенеза заболевания, нарушениям процесса нейрогенеза в гиппокампе и, таким образом, к развитию злокачественной депрессии, устойчивой к фармакотерапии у пациентов, принимающих антидепрессанты. Так, показано, что при увеличении дозы антидепрессанта флуоксетина риск рецидива прогрессивно увеличивается с 23 % в течение 1 года до 34 % через 2 года и 45 % через 3 года применения [25].

Считается, что используемые в настоящее время антидепрессанты не вызывают зависимости [14, 18]. Вместе с тем серьезной проблемой остается возможность развития симптомов отмены после резко-

го прекращения их длительного применения. Практически для всех групп антидепрессантов описаны симптомы, вызванные резкой отменой длительного приема — тревога, нарушения сна, расстройства движения, маниакальные состояния, панические атаки, нарушение функций желудочно-кишечного тракта и сердечной деятельности [11, 14, 22]. Следует отметить, что описанные явления трудно интерпретировать, если не сделать точной диагностической категоризации наблюдаемых нарушений у больных с различными формами депрессий [18].

Вышеизложенное свидетельствует о сложных, подчас трудно анализируемых и плохо устранимых негативных процессах, наблюдаемых при длительном, хроническом применении лекарственных препаратов с антидепрессивной активностью. В связи с этим возможность развития толерантности и синдрома отмены к антидепрессантам требует серьезного внимания, особенно при доклиническом и клиническом изучении новых препаратов.

Большое число клинических и экспериментальных данных свидетельствует о вовлечении в патогенез депрессии нейротрофинов, в частности мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Терапевтическое использование самого BDNF ограничивается его нестабильностью в биологических жидкостях, плохой способностью проникать через ГЭБ, наличием побочных эффектов [7, 15, 16, 23]. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» сконструирован и синтезирован низкомолекулярный миметик бета-изгиба 4-й петли BDNF ГСБ-106, представляющий собой гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) [1, 2]. Установлено, что ГСБ-106 активизирует специфические для BDNF TrkB рецепторы и их основные пострецепторные сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K/AKT [13]. ГСБ-106 продемонстрировал выраженную антидепрессивную активность в батарее тестов на грызунах в широком диапазоне доз 0,1–1,0 мг/кг [2, 3].

Целью настоящего исследования явились изучение антидепрессивного эффекта нового соединения дипептидного миметика 4-й петли BDNF фармацевтической субстанции ГСБ-106 при длительном интрагастральном введении крысам и оценка поведения животных после его отмены.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. Эксперименты были проведены на 96 беспородных крысах-самцах (питомник — Филиал «Столовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России) массой 200–230 г на момент начала эксперимента. Животных содержали в клетках по 10 особей в индивидуальных клетках в стандартных условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» с предоставлением брикетированного корма и воды

ad libitum при регулируемом (12/12 (свет/темнота)) световом режиме не менее 7 дней до начала эксперимента в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Все эксперименты с животными проводили согласно международным правилам (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/ЕЕС)), а также согласно Правилам работы с животными, утвержденным биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Эксперименты осуществляли с 10 до 16 часов. В исследовании был использован ГСБ-106 в виде фармацевтической субстанции (ФС), синтезированный в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Дизайн исследования. Животных случайным образом разделили на 12 групп по 16 крыс в каждой: первой и второй группам крыс вводили ГСБ-106 в дозах 1,0 или 5,0 мг/кг интрагастрально ежедневно длительно (14 дней) один раз в день с помощью специального зонда, снабженного утолщенной оливой из расчета 0,2 мл на 100 г веса тела животного. Третьей и четвертой группам тем же путем в тех же дозах вводили ГСБ-106 в течение 28 дней. Контрольные группы животных соответственно получали дистиллированную воду.

Исследование толерантности проводилось по основному антидепрессивному эффекту ГСБ-106, который оценивали в тесте вынужденного плавания по Порсолту [21]. Установка для создания депрессивноподобного состояния (поведенческого отчаяния) по методу Порсолта у крыс представляет собой сосуд цилиндрической формы диаметром 18 см и высотой 40 см (ООО «НПК Открытая наука», Россия). Цилиндр на высоту 15 см наполняют водой, температура которой поддерживается на уровне 25 °С. Предварительно, за сутки до тестирования каждое животное опускали в сосуд с водой на 5–6 мин для адаптации. В день эксперимента животное помещали в цилиндр с водой таким образом, чтобы оно не могло ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору, то есть касаться лапами дна. Попадая в воду, животные начинают проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из аверсивной стрессорной ситуации, но затем оставляют эти попытки и зависают в воде в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания головы над поверхностью воды. Это поведение расценивается как проявление отчаяния, подавленности, депрессии. Показателем выраженности депрессивноподобного состояния по данному тесту является длительность неподвижности, то есть сумма эпизодов иммобилизации у каждого животного в течение 5 мин наблюдения. Критерием анти-

депрессивной активности считается статистически достоверное уменьшение длительности иммобилизации. Учитывая тот факт, что для проявления антидепрессивного эффекта необходимо применение препаратов длительными курсами, толерантность к ГСБ-106 оценивали при сравнении эффектов на 14-й день и после 28 дней ежедневного введения.

Изучение синдрома отмены осуществлялось через 36 часов после прекращения длительного, 28-дневного введения крысам ГСБ-106 с регистрацией уровня тревожности в методике «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) [20] и ориентировочно-исследовательского поведения и двигательной активности в методике «открытое поле». Установка «приподнятый крестообразный лабиринт» (ООО «НПК Открытая наука») состоит из крестообразно расходящихся от центральной площадки под прямым углом четырех рукавов: два противоположных, открытых, без стенок и два закрытых, темных. Эксперименты проводили при дневном освещении. Размер ПКЛ для крыс: рукава — 10 × 50 см, центральная площадка — 10 × 10 см, ПКЛ приподнят на 80 см от пола. Животных помещали в ПКЛ на центральную площадку, головой к открытому рукаву, и в течение 5 мин регистрировали время пребывания животного в открытых, закрытых рукавах, на центральной площадке, количество заходов в открытые и закрытые рукава. Увеличение под действием препарата времени пребывания в открытых рукавах свидетельствует об его анксиолитическом эффекте, уменьшение — об анксиогенном.

Установка «открытое поле» для крыс (ООО «НПК Открытая наука») представляет собой круглую арену из белого непрозрачного пластика. Диаметр арены — 90 см, высота стенок — 40 см. Пол арены расчерчен на 19 квадратов, примерно одинаковых по площади, и имеет 13 небольших круглых отверстий. Животное аккуратно помещали на пол в центре арены и на протяжении трех минут регистрировали число пересеченных квадратов, вертикальных стоек, число актов обнюхивания отверстий, груминг. Для устранения ненужных запахов после тестирования каждого животного пол установки тщательно протирали раствором, содержащим спирт.

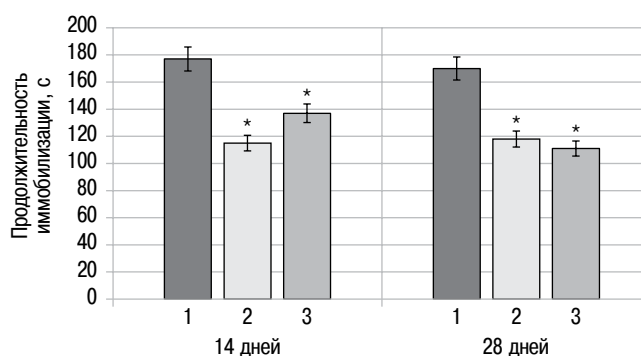
Статистическую обработку полученных результатов проводили, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA, критерий Краскела – Уоллиса) и непараметрический анализ для независимых переменных (*U*-критерий Манна – Уитни). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представляли в форме средних и стандартных ошибок среднего (Statistica V.6).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При изучении толерантности установлено, что ГСБ-106 (ФС) на 14-й день после ежедневного введения крысам демонстрировал отчетливый антиде-

Рис. 1. Антидепрессивный эффект ГСБ-106 в тесте по Порсолту при длительном интрагастральном введении (14 или 28 дней) крысам

Примечание. По вертикали — продолжительность иммобилизации в с, по горизонтали — группы крыс: 1 — контроль, 2 — ГСБ-106 (1,0 мг/кг), 3 — ГСБ-106 (5,0 мг/кг). *Достоверность отличий от контроля при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)



прессивный эффект, достоверно уменьшая иммобилизацию в тесте по Порсолту как в дозе 1,0 мг/кг, так и в дозе 5 мг/кг (рис. 1). При увеличении продолжительности введения ГСБ-106 до 28 дней эффект соединения в обеих дозах полностью сохранялся и даже наблюдалась тенденция его увеличения (см. рис. 1). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии толерантности при длительном применении ГСБ-106 (ФС) в средней (1,0 мг/кг) и высокой (5 мг/кг) эффективных дозах.

Таким образом, ГСБ-106 сохраняет неизменным свой антидепрессивный эффект при длительном

(в течение 28 дней) ежедневном интрагастральном введении крысам.

Исследование синдрома отмены показало, что через 36 часов после отмены длительного, в течение 28 дней введения ГСБ-106 в виде ФС в дозах 1,0 и 5 мг/кг у крыс не развивались изменения поведения в условиях методики ПКЛ в сравнении с контрольными крысами, длительно получавшими дистиллированную воду. Так, сходные, почти идентичные, результаты наблюдались по показателям времени, проведенного животными на центральной площадке и в открытых рукавах установки. Не изме-

■ Таблица 1. Показатели поведения крыс в условиях приподнятого крестообразного лабиринта через 36 часов после отмены длительного (28 дней) ежедневного введения ГСБ-106

| Группы крыс $n = 8$ | Отмена (36 часов после 28 дней введения) | | | | |
|------------------------|--|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| | Дозы в мг/кг, в/б | Время в секундах, проведенное: | | Количество заходов в: | |
| | | на центральной площадке | в открытых рукавах | открытые рукава | закрытые рукава |
| Контроль | – | 1,5 ± 0,6 | 46,07 ± 19,02 | 1,6 ± 0,3 | 2,0 ± 0,25 |
| ГСБ-106 (ФС) | 1,0 | 7,8 ± 6,5 | 49,0 ± 13,19 | 1,6 ± 0,4 | 2,1 ± 0,38 |
| | 5,0 | 1,7 ± 0,35 | 50,4 ± 14,24 | 2,7 ± 0,64 | 2,4 ± 0,42 |

■ Таблица 2. Показатели поведения крыс в «открытом поле» при длительном (28 дней) введении и через 36 часов после отмены ГСБ-106

| Группы крыс $n = 8$ | Дозы, мг/кг | Горизонтальные перемещения | Вертикальные перемещения | Обследование отверстий | Груминг |
|--|-------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------|
| Однократное введение | | | | | |
| Контроль | Дист. вода | 20,6 ± 5,1 | 10,0 ± 2,9 | 4,3 ± 2,1 | 5,1 ± 1,8 |
| ГСБ-106 (ФС) | 1,0 | 16,9 ± 4,9 | 8,9 ± 4,5 | 5,3 ± 2,0 | 2,3 ± 0,9 |
| | 5,0 | 18,0 ± 6,0 | 9,1 ± 3,6 | 6,0 ± 2,5 | 3,1 ± 1,2 |
| Длительное введение (28 дней) | | | | | |
| Контроль | Дист. вода | 23,8 ± 4,7 | 12,0 ± 2,8 | 3,23 ± 1,0 | 4,2 ± 0,9 |
| ГСБ-106 (ФС) | 1,0 | 21,4 ± 5,8 | 11,2 ± 3,5 | 4,01 ± 1,8 | 2,9 ± 1,0 |
| | 5,0 | 28,0 ± 6,9 | 14,9 ± 2,9 | 5,06 ± 1,9 | 1,9 ± 0,7 |
| Через 36 часов после отмены длительного введения ГСБ-106 | | | | | |
| Контроль | Дист. вода | 29,5 ± 4,4 | 9,8 ± 1,5 | 2,0 ± 0,6 | 5,4 ± 0,6 |
| ГСБ-106 (ФС) | 1,0 | 19,4 ± 4,1 | 4,3 ± 3,5 | 2,1 ± 0,7 | 8,0 ± 1,7 |
| | 5,0 | 25,5 ± 2,3 | 10,9 ± 1,9 | 1,9 ± 0,4 | 4,1 ± 0,7 |

нялось и количество заходов в рукава (табл. 1). При изучении поведения крыс после отмены длительного введения ГСБ-106 в «открытом поле» установлено, что ориентировочно-исследовательское поведение животных не претерпевало изменений в сравнении с поведением крыс контрольной группы. Отмена соединения в обеих эффективных дозах не приводила к изменению горизонтальных перемещений, количества обследований отверстий и эпизодов груминга. Наблюдалась лишь тенденция к уменьшению вертикализации (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследованиях установлено, что антидепрессивный эффект ГСБ-106 в виде ФС в средней эффективной дозе (1,0 мг/кг) и дозе, превышающей ее в 5 раз (5 мг/кг), при длительном (28 дней) ежедневном интрагастральном введении крысам не изменяется, то есть не развивается толерантность по антидепрессивному эффекту. Отмена ГСБ-106 в виде ФС не приводит к формированию синдрома отмены по показателям уровня тревожности в ПКЛ и ориентировочно-исследовательского поведения в «открытом поле».

Зарегистрированную в настоящем исследовании тенденцию уменьшения показателя вертикальной двигательной активности у животных в тесте «открытое поле» после отмены соединения можно объяснить разными причинами. Согласно имеющимся в литературе данным этот показатель отличается от других поведенческих реакций грызунов в «открытом поле» и характеризуется рядом особенностей. В частности, известно, что вертикализация в большей степени свидетельствует о бдительности (vigilance) у животных, чем об их ориентировочном поведении, при повторной посадке животного в «открытое поле» привыкание (habituation) к вертикальной активности развивается в значительно меньшей степени, чем к горизонтальной [4, 17]. Обсуждается возможность участия в реализации этого поведения различных нейромедиаторных систем (ГАМК-, дофаминергической) [4]. Кроме того, показано, что в беспородной популяции крыс при регистрации поведения в «открытом поле» наблюдается четкое разделение животных по количеству вертикальных стоек на низко- и высокоактивных крыс [4]. Учитывая тот факт, что при однократном и длительном применении ГСБ-106 не отмечается изменения поведения животных в «открытом поле», тенденция уменьшения вертикальной активности после отмены, скорее всего, определяется случайным подбором животных в группе беспородных крыс.

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что при длительном применении ГСБ-106 в виде ФС не развивается толерантность по основному антидепрессивному эффекту. Прекращение

длительного введения ГСБ-106 не вызывает нарушений поведения, характерных для синдрома отмены: не повышает уровень тревожности и не нарушает ориентировочно-исследовательское поведение и двигательную активность. В дополнение к полученным ранее данным результаты настоящего исследования подтверждают избирательность действия ГСБ-106 и открывают перспективу для его дальнейшей разработки в качестве нового эффективного, лишённого побочных нежелательных эффектов препарата с антидепрессивной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В., и др. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // Биоорганическая химия. – 2012. – Т. 38. – № 3. – С. 280–290. [Gudasheva TA, Tarasyuk AV, Pomogaibo SV, et al. Design and synthesis of dipeptide mimetics of the brain-derived neurotrophic factor. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2012;38(3):243-252. (In Russ.)]
2. Патент РФ на изобретение № 2410392/27.01.2011. Бюлл. № 3. Середенин С.Б., Гудашева Т.А. Дипептидные миметики нейротрофинов NGF и BDNF. [Patent RUS No 2410392/27.01.2011. Byul. No 3. Seredenin SB, Gudasheva TA. Dipeptide mimetics of NGF and BDNF neurotrophins. (In Russ.)]
3. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., и др. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 // Acta naturae. – 2013. – Т. 5. – № 4. – С. 116–120. [Seredenin SB, Voronina TA, Gudasheva TA, et al. Antidepressant effect of dimeric dipeptide GSB-106, an original low-molecular-weight mimetic of BDNF. *Acta naturae*. 2013;5(4):116-120. (In Russ.)]
4. Alves R, Carvalho JGBd, Venditti MAC. High- and Low-Rearing Rats Differ in the Brain Excitability Controlled by the Allosteric Benzodiazepine Site in the GABAA Receptor. *J Behav Brain Sci*. 2012;2(3):315-325. doi: 10.4236/jbbs.2012.23036.
5. Bockting CL, ten Doesschate MC, Spijker J, et al. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. *Psychother Psychosom*. 2008;77(1):17-26. doi: 10.1159/000110056.
6. Byrne SE, Rothschild AJ. Loss of Antidepressant Efficacy During Maintenance Therapy. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(6):279-288. doi: 10.4088/JCP.v59n0602.
7. Castren E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis*. 2017;97(Pt B):119-126. doi: 10.1016/j.nbd.2016.07.010.
8. Fava M, Davidson KG. Definition and Epidemiology of Treatment-Resistant Depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19(2):179-200. doi: 10.1016/s0193-953x(05)70283-5.
9. Fava M, Schmidt ME, Zhang S, et al. Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 2: reinitiation

- of antidepressant treatment. *Psychother Psychosom.* 2002;71(4):195-199. doi: 10.1159/000063644.
10. Fava M, Detke MJ, Balestrieri M, et al. Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *J Psychiatr Res.* 2006;40(4):328-336. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.06.005.
 11. Fava GA, Bernardi M, Tomba E, Rafanelli C. Effects of gradual discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10(6):835-838. doi: 10.1017/S1461145706007462.
 12. Fava GA, Offidani E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(7):1593-1602. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.026.
 13. Gudasheva TA, Povarnina P, Logvinov IO, et al. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:3545-3553. doi: 10.2147/DDDT.S118768.
 14. Haddad PM. Antidepressant Discontinuation Syndromes. *Drug Saf.* 2001;24(3):183-197. doi: 10.2165/00002018-200124030-00003.
 15. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res.* 2005;1037(1-2):204-208. doi: 10.1016/j.brainres.2005.01.007.
 16. Hu Y, Russek SJ. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. *J Neurochem.* 2008;105(1):1-17. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05237.x.
 17. Lever C, Burton S, O'Keefe J. Rearing on Hind Legs, Environmental Novelty, and the Hippocampal Formation. *Rev Neurosci.* 2006;17(1-2). doi: 10.1515/revneuro.2006.17.1-2.111.
 18. Lichtenberg P, Belmaker RH. Subtyping major depressive disorder. *Psychother Psychosom.* 2010;79(3):131-135. doi: 10.1159/000286957.
 19. McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin FM, et al. Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry.* 2006;163(9):1542-1548. doi: 10.1176/ajp.2006.163.9.1542.
 20. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Meth.* 1985;14(3):149-167. doi: 10.1016/0165-0270(85)90031-7.
 21. Porsolt RD. Animal model of depression. *Biomedicine.* 1979;30(3):139-140.
 22. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol psychiatry.* 1998;44(2):77-87. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00126-7.
 23. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci.* 2002;22(8):3251-3261.
 24. Thakare V, Patel B. Potential Targets for the Development of Novel Antidepressants: Future Perspectives. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015;14(2):270-281. doi: 10.2174/1871527313666140806121648.
 25. Williams N, Simpson AN, Simpson K, Nahas Z. Relapse rates with long-term antidepressant drug therapy: a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(5):401-408. doi: 10.1002/hup.1033.

♦ Информация об авторах

Таисия Леоновна Гарибова — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва. E-mail: t_garibova@mail.ru.

Валентина Александровна Крайнева — канд. биол. наук, ученый секретарь института, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва. E-mail: indsens2015@mail.ru.

Елена Артуровна Вальдман — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела подготовки научно-педагогических кадров, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва. E-mail: evaldman@mail.ru.

Татьяна Александровна Гудашева — член-корреспондент РАН, руководитель отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва. E-mail: tata-sosnovka@mail.ru.

Светлана Олеговна Котельникова — канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва. E-mail: ailantha@mail.ru.

Сергей Борисович Середенин — академик РАН, научный руководитель института, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва. E-mail: seredeninpharm@academpharm.ru.

♦ Information about the authors

Taisiya L. Garibova — Dr. Biol. Sci., Professor, Chief Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: t_garibova@mail.ru.

Valentina A. Krayneva — PhD, Scientific Secretary of the Institute, V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: indsens2015@mail.ru.

Elena A. Valdman — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Scientific Staff, V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: evaldman@mail.ru.

Tatyana A. Gudasheva — Corresponding Member of RAS, Head of Chemistry of Drugs, V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: tata-sosnovka@mail.ru.

Svetlana O. Kotelnikova — PhD (Biol), Scientific Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: ailantha@mail.ru.

Sergey B. Seredenin — Academician of RAS, Scientific Leader of the V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: seredeninpharm@academpharm.ru.